

DIE STRAHLENEMPFLINDLICHKEIT DER LYMPHOGRANULOMATOSE

Eine retrospektive Studie
1960 bis 1968

Dang Ngoc Khai

1976

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. J. LISSNER

DIE
STRAHLENEMPFINDLICHKEIT
DER
LYMPHOGRANULOMATOSE

Eine retrospektive Studie
1960 bis 1968

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

DANG NGOC KHAI

aus

Hanoi

München
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 5. 1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Herrn Direktor Prof. Dr. J. Lissner danke ich für
die Erlaubnis, die Arbeit an seiner Klinik auszuführen.
Für die Überlassung des Themas, die fachliche Hilfe,
die großzügige Unterstützung und die jederzeit freund-
liche Beratung, die meine Arbeit überhaupt erst ermö-
glichten, möchte ich Herrn Oberarzt Dr. H. von Lieven
danken.

Mein Dank gilt auch allen Angestellten im Archiv, die
mir bei Unklarheiten immer beratend zur Seite standen.

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

§ 1. Zweck und Aufgabe des Vereins

§ 2. Sitz und Geschäftsjahr

§ 3. Mitglieder

1. Die Mitglieder des Vereins sind:

a) die Gründungsmitglieder,

b) die Mitglieder, welche dem Verein in der Weise beigetreten sind,

daß sie die Mitgliedschaft

2. Die Mitglieder des Vereins sind:

a) die Mitglieder, welche dem Verein in der Weise beigetreten sind,

b) die Mitglieder, welche dem Verein in der Weise beigetreten sind,

c) die Mitglieder, welche dem Verein in der Weise beigetreten sind,

d) die Mitglieder, welche dem Verein in der Weise beigetreten sind,

MEINEN ELTERN GEWIDMET

§ 4. Vereinsvermögen

1. Das Vereinsvermögen

2. Das Vereinsvermögen

3. Das Vereinsvermögen

4. Das Vereinsvermögen

5. Das Vereinsvermögen

6. Das Vereinsvermögen

7. Das Vereinsvermögen

8. Das Vereinsvermögen

9. Das Vereinsvermögen

10. Das Vereinsvermögen

§ 5. Auflösung

INHALTSVERZEICHNIS.

=====

Einleitung.

I/ Literatur:

- 1/ Die Strahlenempfindlichkeit der Lg.
- 2/ Herdvernichtungsdosis.
- 3/ Die Strahlenempfindlichkeit der Lg in Abhängigkeit vom histologischen Typ.
- 4/ Alters- und Geschlechtsverteilung der Lg.
- 5/ Prognose der Lg in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und primären Lokalisationen.
- 6/ Primäre Manifestationen der Lg.
- 7/ Überlebensraten der Lg.
- 8/ Häufigkeit der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und Fraktionierung.

II/ Eigene Ergebnisse:

- 1/ Methodik.
- 2/ Alters- und Geschlechtsverteilung der Lg.
- 3/ Prognose der Lg.
- 4/ Primäre Manifestationen der Lg.
- 5/ Stadieneinteilung der Lg, Therapieergebnisse und Überlebensrate der einzelnen Stadien.
- 6/ Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Strahlendosis.
- 7/ Häufigkeit der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Strahlendosis (Gesamte Herddosis).
- 8/ Abhängigkeit der Lokalrezidivhäufigkeit von der nominal-standard-dose.
- 9/ Vergleich der Felder, die nur radiologisch behandelt wurden und der Felder, die kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt wurden.

III/ Diskussion.

Zusammenfassung.

Literaturnachweis.

EINLEITUNG.

Die Behandlung der Lymphogranulomatose mit Röntgenstrahlen geht von der Erfahrungstatsache aus, daß die Lymphorgane gegen Röntgenstrahlen besonders empfindlich sind. Tatsächlich konnte die Röntgenbestrahlung lymphogranulomatös vergrößerter Lymphknoten schon in den frühesten Zeiten so auffallende Erfolge verzeichnen, daß trotz des zunächst meist nur vorübergehenden Charakters der Bestrahlungserfolge die Strahlentherapie sich allmählich zum alleinigen Heilmittel der Lymphogranulomatose entwickelte (54).

Die Bestrahlungstechnik hat sich im Laufe der Zeit einerseits durch die Weiterentwicklung der technischen Einrichtungen, andererseits durch die Erweiterung der Erfahrungen tiefgehend verändert. Ein einheitliches Bestrahlungsverfahren gibt es dennoch nicht. Die Bestrahlungstechnik ist nicht nur nach einzelnen Ländern, sondern auch nach einzelnen Instituten unterschiedlich (54).

Die für lymphogranulomatöse Herde erforderliche Herdvernichtungsdosis ist heute weitgehend bekannt und durch Einsatz von Megavoltgeräten sowie entsprechender Bestrahlungsplanung an jede beliebige Lymphknotenregion des Körpers bei vertretbarer Belastung des umgebenden gesunden Gewebes erreichbar. Erst bei disseminiertem Organbefall kann die Strahlentherapie nicht mehr mit kurativem Ziel eingesetzt werden. Hier ist die Chemotherapie die Behandlung der Wahl.

In den vergangenen 15 Jahren wurde die Strahlentherapie

und Chemotherapie in unterschiedlichem Ausmaß und in verschiedenen Kombinationen zur Behandlung der Lymphogranulomatose verwendet.

Die vorliegende Untersuchung soll einen Überblick über unser Krankengut von 1960 bis 1968 und die Langzeittherapieergebnisse jener Zeit geben sowie einen Beitrag zur Frage der Strahlensensibilität der Lymphogranulomatose leisten.

I/ LITERATUR.

1/ Die Strahlenempfindlichkeit der Lymphogranulomatose.

Strandqvist (1944)(55) schrieb: Im radiologischen Schriftum findet man keine eindeutige Definition des Ausdrucks "Strahlenempfindlichkeit" und keine einheitliche Methode, den Grad der Strahlenempfindlichkeit anzugeben.

Dieser Satz gilt auch heute noch. Bisweilen wird die Geschwindigkeit der Tumorrückbildung als Maß für die Strahlenempfindlichkeit genommen, bisweilen die Größe der Herdvernichtungsdosis.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welcher Dosis welche Herdvernichtungswahrscheinlichkeit entspricht. Die Herdvernichtung kann dabei klinisch nur an der lokalen Rezidivfreiheit erkannt werden.

2/ Herdvernichtungsdosis.

Kruchen (1933)(33) berichtete, daß fast alle Beobachtungen der Röntgentherapie der Lg darauf hinaus gehen, daß anfangs eine gute Reaktion auf die Bestrahlung besteht, daß jedoch im weiteren Verlauf die Kranken immer gegen die Bestrahlung resistenter werden.

Borak (1935)(4) berichtete, daß nach seinen Erfahrungen zur Ausheilung eines lokalen Herdes, sodaß an dieser Stelle kein Rezidiv auftritt, eine Dosis von etwa 1500 R in 14 Tagen verabfolgt, notwendig sei. Aber auch Borak konnte auf keinen geheilten Fall hinweisen.

Ratkoczy (1936)(50) führte den Begriff der Herdvernichtungsdosis ein. Er hatte als Herdvernichtungsdosis eine Dosis von 2000-2400 R angegeben. Diese Dosis kann in 2 Wochen appliziert werden. Als obere Grenze wird die tägliche Dosis von 200 R pro Feld bezeichnet. Sollte sich

diese Dosis als zu hoch erwiesen, dann mußte mit der Einzeldosis evtl. bis auf 50 R zweitagig zurückgegangen werden, auch dann, wenn sich dadurch eine Bestrahlungsreihe auf 4-6 Wochen erstrecken sollte.

Jacox, Carleton, Peirce und Mildrecht (1930) (29) hatten einen sehr interessanten Vergleich angestellt. Die Lg-Kranken wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Patienten der 1. Gruppe erhielten Bestrahlungen im Bereich der Drüsen-schwellungen von 100-400 R pro Feld mit Wiederholung nach einem Monat. Bei den Kranken der 2. Gruppe wurden sämtliche Drüsenregionen auch wenn keine Schwellungen nachweisbar waren, bestrahlt. Sie erhielten pro Feld 200-500 R, täglich 2 Felder insgesamt 12 bis 15 Felder. Wiederholung erfolgte in 4-6 Wochen, je nach Befund. Manchmal wurden auch 3 Serien und mehr verabreicht. Zur Gruppe 3 gehörten die Fälle, bei denen systematische Bestrahlungen nicht durchführbar waren. Die Kranken der Gruppe 4 wurden nicht bestrahlt. Die Röntgentherapie brachte eindeutige Verlängerung des Lebens, was daraus hervorgeht, daß die Lebensdauer der nichtbestrahlten nur die Hälfte der bestrahlten Patienten betrug. Die systematische Durchbestrahlung war nicht wirksamer als die wiederholte lokale Bestrahlung. Trotzdem wurde von den Autoren die systematische Durchbestrahlung aller Drüsenregionen empfohlen.

Döbeling (1939) (11) berichtete über 56 Kranke aus der Freiburger Medizinischen Klinik, die mit fraktionierter Bestrahlung behandelt wurden. Einzeldosis etwa 300 R, Gesamtdosis pro Feld 1500-2600 R. Dabei durfte in manchen Fällen Herdvernichtung erreicht worden sein. Die durchschnittliche Überlebensdauer dieser Patienten betrug etwa 30 Monate. Es wurden Remissionen von mehreren Monaten bis zu 1,5 Jahren erreicht.

Gilbert (1932)(23) schrieb, man kann heute mit gutem Recht behaupten, daß die Strahlenbehandlung nicht nur die Qualität und Länge der Remissionen unzweifelhaft beeinflusst, sondern daß sie auch das Leben verlängert. Er fand, daß die Statistiken der letzten 10 Jahre verglichen mit denen vor Einführung der Röntgentiefentherapie, einen deutlichen Fortschritt zeigten. Wenn man die Überlebenszeit nach Beginn der Röntgenbehandlung ins Auge faßt, so steht als längste im Jahre 1917 1 Jahr und 10 Monate einer Zeit von 3 Jahren und 9 Monaten im Jahre 1937 gegenüber. Bei Betrachtung der mittleren Krankheitsdauer (aller behandelten Fälle jedes Autors ohne Unterschied) ist die Überlebenszeit 1924 am geringsten, nämlich 1 Jahr 4 Monate, und 1937 am höchsten: nämlich 4 Jahre und 6 Monate.

Peters (1950) (48) hat mit der Kombination einer gezielten Herdvernichtungsdosis und prophylaktischen Bestrahlung der benachbarten, klinisch noch nicht faßbar veränderten Lymphknoten die besten Ergebnisse erzielt (50% 5-Jahresüberlebenszeit und 37% 10-Jahresüberlebenszeit).

Haubrich (1952)(24) hatte folgende Ergebnisse nach Applikation der Herdvernichtungsdosis (2000-2400 R): Patienten im Stadium I hatten eine mittlere Überlebensdauer von 6 Jahren 4 Monaten, im Stadium II 5 Jahre 1 Monat und im Stadium III 1 Jahr 5 Monate. Er schrieb, daß eine echte Herdvernichtung (2000-2400 R) mit hoher Strahlendosis möglich ist, steht heute außer Zweifel, ein Lokalrezidiv kann praktisch an jeder Drüsenlokalisation für immer vermieden werden. Zur Höhe der dafür notwendigen Dosis kann auf Ratkoczy verwiesen werden (50).

Friedmann (1967)(22) vertrat die Meinung, daß der günstigste Bestahlungserfolg bei Tumordosen von 3500-4000 R in 28 Tagen verabfolgt, erzielt wird.

Der von Ratkoczy eingeführte Begriff der Herdvernichtungsdosis ist im Laufe der Jahre unterschiedlich definiert worden. Spätere retrospektive Untersuchungen haben ergeben,

daß die lokale Rezidivhäufigkeit nach einer Strahlendosis von 2000 R noch sehr hoch ist. Sie wird nach einer Sammelstatistik von Kaplan (1966)(30) mit 35% angegeben. Diese Ergebnisse der Kaplanschen Sammelstatistik und der Ergebnisse von Musshoff (1964)(45) stimmen darin überein, daß bei einer Herddosis von 4000 R die lokale Rezidivrate nur etwa 5% beträgt. In einer zweiten Untersuchungsreihe von Kaplan (1970/72)(31)(32) in der auch Dosiswerte von über 4000 R einbezogen wurden, beträgt die Rezidivrate bei 4000 R 4,4% und bei 4400 R 1,3%. Aufgrund dieser Werte wird heute eine Dosis von 4000-4400 R in 4 Wochen verabreicht allgemein als Herdvernichtungsdosen angesehen (46).

3/ Strahlenempfindlichkeit der Lg in Abhängigkeit vom histologischen Typ.

Gilbert (1939)(23) vertrat die Meinung, daß die histologische Untersuchung in der Regel über die Strahlenempfindlichkeit nichts Bestimmtes auszusagen vermag. Man kann lediglich damit rechnen, daß eine Form, in der das fibröse Gewebe vorherrscht, weniger strahlenempfindlich sein wird als Formen, bei denen die zelligen Bestandteile vorherrschen.

Haubrich (1952)(24) schrieb, daß für den therapeutischen Effekt der Röntgenbestrahlung außer dem Krankheitstyp, dem Ausbreitungsstadium und der applizierten Strahlendosis aber noch wenige Faktoren eine bedeutsame Rolle spielen: der Bestrahlungsplan, die Abnahme der Strahlensensibilität und der histologische Charakter der Lymphogranulomatose. Außerdem spielen der klinische Charakter der Erkrankung, das Alter und Geschlecht der Patienten auch eine Rolle.

Trübestein (1956)(57) zeigte an 98 Lg erkrankten Patienten, daß der differenzierte histologische Befund, soweit er lymphozytenreich und lymphozytenarm unterscheidet, bei gleicher Behandlung und gleichem klinischem

Stadium von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg war. Die lymphozytenreichen Formen hatten einen besseren therapeutischen Erfolg als die lymphozytenarmen.

In einer Diskussion von Zollinger und Rüttner (1960)(62) wurde aber betont, daß die histologische Unterteilung des M. Hodgkin in verschiedene Untergruppen (Paraganglion, Hodgkin-Sarkom) therapeutisch und prognostisch keine Bedeutung zukommt.

Cohen und Mitarbeiter (1964)(8) sagten, daß es tatsächlich feste Beziehungen zwischen der Zahl der vorhandenen prognostischen Zeichen und Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Juckreiz, Schweißausbruch) und dem histologischen Typ gabe.

In einer neueren retrospektiven Untersuchung von Musshoff von 1964-1969, dessen Krankengut einheitlich mit Co-60 Gammastrahlen und einer Herddosis von 4000 R in 4-5 Wochen bestrahlt worden war, fand sich eine Abhängigkeit des Auftretens der Rezidive nicht nur von der Dosis, sondern auch von der histologischen Form der Erkrankung. Während in der lymphozytenreichen Gruppe kein einziges Lokalrezidiv aufgetreten war, betrug der Prozentsatz der Lokalrezidive in den Gruppen mit nodulärer Sklerose und gemischter Zellularität 10% und in der kleinen lymphozytenarmen Gruppe sogar 33,3%. Als Ergebnis dieser Feststellung gab Musshoff (1974)(46) bei Patienten mit nodulärer Sklerose und gemischtzelliger Form 4400 R und bei Patienten mit der lymphozytenarmen Form 4600 R in 4-5 Wochen.

4/ Alters- und Geschlechtsverteilung der Lg.

Trübestein (1956)(57) fand von 312 Fällen 54% im 2.-3. Lebensjahrzehnt, unter diesen waren 51,6% männlich und 48,4% weiblich. Heilmeyer (1957)(25) fand aus 200 Fällen 30% im 2.-3. Lebensjahrzehnt und 20% im 3.-4. Lebensjahrzehnt. Herms (1965)(27) fand 2 Gipfel der Altersgefährdung, und zwar zw. dem 20. und 30. Lebensjahr und oberhalb des 6. Lebensjahrzehnts. Fleischer, Morgenstein und Ringel (1969)(20) fanden bei der Altersverteilung einen zweigipfligen Verlauf: bei Männern und Frauen lag der erste und höchste Gipfel zw. 41-50 Jahren. Schmidt (1972)(53) fand den 1 Häufigkeitsgipfel zw. 15-35 Jahren. Lennert (1974)(35) fand 2 Gipfel im 3. und im 7. Jahrzehnt.

Ratkoczy (1968)(52) beschrieb auch eine deutliche, signifikante **Verschiebung** in der Geschlechtsverteilung auf Kosten der Männer. Nach seiner Zusammenfassung (1938) von 1038 Patienten kommen rund 27% auf das 3. Lebensjahrzehnt und 21% auf das 4. Lebensjahrzehnt.

Nach Mayer (1971)(37) betrug der prozentuale Anteil an Kindern 13%. Es wird nachdrücklich darauf hingewiesen, daß der Anteil an Kindern von 13% die Aufmerksamkeit der Fachärzte auf das Vorhandensein dieser Erkrankung lenken sollte, besonders bei spontan oder durch antiphlogistische bzw. tuberkulostatische Mittel nicht abheilenden Adenopathien. Bei der Behandlung steht auch im Kindesalter die Strahlentherapie im Vordergrund.

5/ Prognose der Lg in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und primären Lokalisationen.

Nach einer Statistik von Lüdin (1944)(36) betrug die durchschnittliche Überlebensdauer nach Beginn der Röntgentherapie für alle Patienten (Krankengut 57 Fälle)

28,2 Monate. Dieser Wert war nicht wesentlich höher als die von Chaoul und Lange (1923)(7), Voorhoeve (1925)(60) und Flax (1935)(19) angegebenen Zahlen.

Rajewski (1956)(49) fand, daß die Behandlung der Lg bei Frauen (im gleichen Stadium und bei gleicher Behandlung) günstiger verläuft als bei Männern. Fiebelkorn, Scherer, Kerstens (1954)(18) hatten das gleiche Ergebnis gefunden.

Trübestein (1956)(58) fiel es auf, daß der Verlauf der Lg mit abdominellem Beginn immer schlechter war als der Verlauf der Lg mit Beginn in den Halslymphknoten.

Heilmeyer, Mößner, Hunstein (1957)(25) gaben die durchschnittliche Überlebenszeit mit 3 Jahren 10 Monaten an. Bei Männern lag sie bei 43,7 Monaten, bei Frauen bei 51,9 Monaten. Die bessere Prognose bei Frauen war aber aufgrund des kleinen Materials (180 Fälle) noch nicht signifikant.

Fayos und Hendrix (1965)(17) fanden, daß die 5-Jahresüberlebensrate bei Frauen in allen Stadien 41% und bei Männern 27% betrug. Im jugendlichen Alter betrug sie 50%. Das ist besser als bei den Dreißig- bis Sechzigjährigen mit 30% bzw. den über Sechzigjährigen mit 7%.

Herms (1965)(27) fand besonders bei den jüngeren Frauen der Stadien I und III etwa längere Überlebenszeiten als bei den Männern.

Auch nach Musshoff (1967)(39) haben Frauen eine höhere durchschnittliche Lebenserwartung als Männer.

Nach Strickstock (1968)(56) sind aber die Ergebnisse bei 11 Patienten mit histologisch gesichertem primärem abdominellem Befall denen der Patienten mit supradia-phragmalem Befall gleichwertig. Aus dem kleinen Kollektiv von primär und ausschließlich abdominell befallenen Hodg-kinpatienten kann mit aller Einschränkung im Hinblick

auf die kleine Zahl gezeigt werden, daß die Behandlungsergebnisse denen bei vergleichbarer supradiaphragmaler Ausbreitung entsprechen und wie dort eine potentielle Heilung möglich ist.

Nach Mayer (1971)(37) zeigte der Ablauf der Krankheit im Kindesalter keine wesentliche Unterschiede von dem bei Erwachsenen. Die Überlebensdauer hing vorwiegend vom Krankheitsstadium bei der 1. Behandlung ab und betrug in seinem Krankengut von 25 Patienten 32% über 5 Jahre.

6/ Primäre Manifestationen der Lymphogranulomatose.

Nach Heilmeyer, Mößner (1957) bestanden zu Beginn der Erkrankung bei 200 Patienten in 119 Fällen Lymphknoten an 1 Stelle (60%), in 32 Fällen an 2 Stellen (15%), in 11 Fällen an 3 Stellen (5,5%) und in 10 Fällen generalisierte Lymphome (5%)(25).

Nach Erhard (1965)(16) sind Magen und Dünndarm die häufigsten Lokalisationen der Organlymphogranulomatose. Auch Befall von Appendix, Sigma, Mesenterium, Nieren, Harnblase, Haut, Schilddrüse, Uterus, oberem Atmungstrakt, Tonsillen wurden beobachtet. Das lymphatische System ist in 97% der Fälle befallen (Studie von 1490 Fällen).

Nach Schmidt (1972)(53) manifestiert sich die Lg in der Regel zuerst durch eine schmerzlose, progressive lymphadenopathie, die überwiegend die cervicalen LK (60-80%) häufig vergesellschaftet mit mediastinaler Beteiligung, weniger häufig primär die axillären (6-20%) oder die inguinalen LK (6-12%) betrifft. Primäre Lokalisationen an anderer Stelle sind sehr selten.

Lennert (1974)(35) fand ebenfalls, daß am häufigsten die Diagnose der Lg aus Halslymphknoten (61,6%) gestellt wurde. Es folgten die Axilla mit 16,3% und die Leiste mit 13%.

7/ Überlebensraten der Lg.

Nach Hohl (1964)(28) überlebten 79% seiner 69 Hodgkinpatienten nach der Bestrahlung 3 Jahre und 63% 5 Jahre. Von 24 lokalisierten Hodgkin-Formen konnte durch alleinige Strahlenbehandlung bei 5-10 jähriger Beobachtungszeit in 20 Fällen vollständige Rezidivfreiheit bei voller Arbeitsfähigkeit beobachtet werden. Lokalisierte Fälle sollen möglichst frühzeitig der alleinigen systematischen Therapie zugeführt werden.

Nach Mitteilungen verschiedener Autoren (Loew 1955, Stenstrom 1955, Hall und Olsen 1956, Trübestein 1956, Obrecht und Casper 1960, Dierick und van Vaerenbergh 1960, Hoppe 1962, Eason 1963)(27) schwankte die 5 Jahresüberlebensrate bei behandelter Lg zw. 20 und 60%.

Tab: 1 (nach ~~Herns~~ 1965)(27)

Autor	Zahl	Überlebensquote ohne Berücksichtigung des klinischen Stadiums		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Loew 1955	87	67%	57%	
Nice/Stenstrom 1955	208		25%	14%
Hall u. Olsen 1956	66		21%	
Trübestein 1956	226	47%	24%	
Obrecht/Casper 1960	450		26%	
Dierick, van Vaerenbergh 1960	128		25%	10%
Hoppe 1962	180	53%	27%	
Eason 1963			50%	11%

In einer Zusammenstellung von Eichhorn (1966)(14) fanden wir folgende Ergebnisse verschiedener Autoren:

Nur Strahlentherapie: 5 Jahresüberlebensrate: Tab: 2

Healy 1938-48	RöTT, SuperV 2500-4000 RHD	St I 50%	St II 44%	St III 32%
Peters 1928-50	RöTT 2500-3000 RHD	72%	56%	15%
Jeliffe 1930-52	RöTT 1000-6000 RHD	44%	49%	2%
Clement 1943-60	RöTT Tele-Co --	42%	24%	8%

(RöTT = Röntgentiefentherapie, Tele-Co = Telecobalt)

Nach Brickner, Perry (1969)(5) betrugen die 5-Jahresergebnisse im Stadium I 55%, Stadium II 47,9%, Stadium III 15,4%. Die 10-Jahresergebnisse betrugen im Stadium I 2+%, im Stadium II 20% und im Stadium III 5%.

Musshoff (1971)(43) fand eine 5-Jahresüberlebensrate im Gesamtkollektiv aller Stadien (299 Patienten) von 66%.

Nach Prosnitz, Fischer, Vera (1971)(59) leben 75% der Patienten im Stadium I und II nach 5 Jahren, 50 können als geheilt angesehen werden. Patienten des Stadium III A überlebten zu 62% 3 Jahre gegenüber 85% in den Stadien I und II.

Nach Schmidt (1972)(53) besteht eine Beziehung zw. klinischem Stadium und mittlerer Überlebenszeit, die zusammengefaßt im Stadium I 9,1 im Stadium II 3,2 und Stadium III 1,3 Jahre beträgt.

8/ Häufigkeit der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und Fraktionierung.

Fiebelkorn, Scherer, Kersten (1954) (18) fanden bei einer Gesamtherddosis unter 1000 R, fraktioniert in 14 Tagen eingestrahlt, 20,4% Rezidive im Bestrahlungsfeld, bei Applikation einer Dosis von 1000 R bis 2000 R 9,8% und bei einer Dosis von über 2000 R 4,8%.

Nice, Stenstrom, Healy, Amory und Friedmann (1954) (10) vertraten auch die Ansicht, daß Herddosen von 2000 R, fraktioniert in 14 Tagen eingestrahlt am meisten erfolgentsprechend seien.

Trübestein (1956) (58) fand bei Dosen über 2000 R eine 5-Jahresüberlebensrate von 31%, bei Dosen unter 2000 R hingegen nur 16%. Durch zusätzliche Chemotherapie ließen sich die Ergebnisse in beiden Gruppen weiter verbessern.

Tab: 3

Überlebensdauer: (nach Trübestein 1956) (58)

Patientenzahl	Behandlungsart	Dosis	3 J %	5 J %
42	R	über 2000 R/HD	43%	31%
61	R	unter 2000 R/HD	33%	16%
73	K	über 2000 R/HD	62%	32%
50	K	unter 2000 R/HD	44%	16%

Erläuterungen: R = Strahlentherapie
K = Strahlentherapie und Chemotherapie

Arnit und Sewcz (1963)(2) berichteten über die Behandlung von 8 Lg Patienten mit Dosen über 2000 R. 4 blieben rezidivfrei (Beobachtungszeit 3 Jahre) und 4 verstarben. 6 Kranke wurden mit einer Dosis unter 2000 R bestrahlt. Von diesen überlebte nur einer. Bei den restlichen 5 entwickelte sich ein Lokalrezidiv.

Musshoff, Stamm, Lummel, Gössel (1964)(45) fanden folgende Ergebnisse über die mittlere lokale Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Strahlendosis: Tab: 4

<u>Dosis:</u>	<u>Anzahl der bestrahl-</u> <u>ten Drüsenregionen:</u>	<u>% der Lokal-</u> <u>rezidive:</u>
unter 2000 R	185	17,3
2000-2500 R	100	10
2500-3000 R	116	6,1
3000-3500 R	99	5,1
3500-4000 R	41	4,9
über 4000 R	39	5,1

Summe: 580

(Fraktionierung: 6 malige Bestrahlung in der woche mit einer täglichen Herddosis von etwa 150 R, insgesamt 580 Bestrahlungsserien bei 272 Patienten).

Kaplan (1966)(30) hat eine Sammelstatistik von 1308 bestrahlten Feldern veröffentlicht. Die Rezidivquote bei Dosen von 2000 R war 35%, bei Dosen von 4000 R 4,4%. (Tab.5).

Tab: 5 nach Kaplan (1966)(30)

Gesamte Dosis	Anzahl der Rezidivfelder/Zahl der bestrahlten Felder	Prozentsatz der Lokalrezidive
500 R	76/97	78%
1000 R	147/243	60%
2000 R	120/342	35%
3500 R	24/208	11,5%
4000 R	4/91	4,4%

Tab: 6 nach Friedmann, Alexander, Pearlmann 1967 (22)

Gesamte Dosis (Rad)	Anzahl der bestrahlten Felder	Prozentsatz der Lokalrezidive (Beobachtungszeit: 2-5 Jahre)
1500-1999	60	65%
2000-2499	74	43%
2500-2999	94	19%
3000-3499	84	13%
3500-3999	54	7%
über 4000 R	27	4%

Summe:

393

über das Auftreten der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Zeit und der bestrahlten Dosis fand zum Winkel (1965) (61) folgende Ergebnisse: die meisten Rezidive fanden sich während der ersten 2 Jahre nach der Bestrahlung. Ein Vergleich der Bestrahlungsdosen von 2000 R, 4000 R und 6000 R zeigte, daß je höher die verabreichte Dosis war, desto länger hielt die Remission an.

Im Rahmen einer vergleichenden statistischen Auswertung der Bestrahlungsergebnisse bei insgesamt 270 Patienten mit Lg nach differenzierter Dosiswahl kam Herms (1965) (27) zu dem Schluß, daß frühzeitige Erfassung und frühzeitige Bestrahlung wesentliche Voraussetzungen für einen optimalen Heilerfolg sind. Von verschiedenen Autoren wird überzeugend nachgewiesen, daß bei höherer Bestrahlungsdosis die Quote an Lokalrezidiven geringer ist.

Bessere Ergebnisse fanden Del Vecchio, Sandomenico (1967) (9) bei Dosen über 2500 R als bei Dosen unter 2500 R. Sie gaben eine Zusammenfassung der Behandlungsmethoden und Ergebnisse verschiedener Autoren. Ein Krankengut von 114 Patienten (64 Männer und 50 Frauen) wurde ausgewertet. In allen Fällen war die konventionelle Röntgentherapie die abschließliche oder stark dominierende Methode.

Zum Winkel (1966) (61) schlug Einzeldosen um 300 R und Gesamtdosen von 4000 R vor. Er hatte 147 histologisch gesicherte und bestrahlte Fälle von Lg ausgewertet und fand, daß je größer die gewählte Gesamtdosis war, desto länger war das rezidivfreie Intervall. Bei Dosen bis 3000 R traten Rezidive innerhalb von einem Jahr auf. Bei Dosen bis 5000 R traten Rezidive ausschließlich nach 2 Jahren auf. 8 Regionen wurden mit Dosen von 6000 R bestrahlt, nach 4 Jahren wurde noch kein Rezidiv beobachtet.

Musshoff (1967)(41) bestätigte, daß die Höhe der Dosis von 2000 R nicht ausreicht, ein Lokalrezidiv zu vermeiden. Erst bei einer Dosis von 4000 R nähert sich die Lokalrezidivrate in allen untersuchten Kollektiven ziemlich einheitlich dem Werte null. Bei denjenigen seiner Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv nach zu geringer Strahlendosis auftrat, war die Remission um so länger, je höher die verabreichte Dosis war. Nach einer ersten Behandlung mit Herdvernichtungsdosen tritt in einem relativ hohen Prozentsatz eine vollständige Remission der Erkrankung ein. Diese beträgt in seinem Krankengut von 289 Patienten der Jahre 1938-64 76%. Mit der Erhöhung der Dosis wird die Überlebenszeit länger.

Friedmann, Alexander, Pearlmann (1967)(22) stellten fest, daß bei Gesamtdosen zw. 2000-2499 Rd mit 28 Fraktionierungen in 57% der Fälle Lokalrezidivfreiheit erreicht werden konnten und bei Dosen von 4000 Rd konnte in 96% der Fälle Lokalrezidivfreiheit erreicht werden. Andererseits zeigte sich, daß Dosen über 3000 Rd keine erhöhte Lokalrezidivfreiheit bei Beobachtungen von mehr als 5 Jahren ergaben. Die Autoren wiesen auf die geringe Zahl der ausgewerteten Felder hin. Diese geringe Zahl schwächt die Aussage ab, aber möglicherweise beeinflussen noch andere Faktoren die Rezidivfreiheit bei der Langzeitkontrolle. (Tab.6).

Nach Heilmeyer, Musshoff (1967)(26) ist es durch Applikation von 4000 R kurzweiliger Strahlung gelungen, die Herde mit großer Sicherheit auszurotten, so daß Rezidive am Ort der bestrahlten Stellen zu grossen Seltenheiten gehören.

1971 berichtete Musshoff (43) über ein Krankengut von 299 Patienten. Von 1948 bis 1964 wurde die Orthovolttherapie mit lokalregional limitierten Felder durchgeführt. Von 1964 bis 1969 wurde die Megavolttherapie bei 104 Patienten mit überwiegend ausgedehnten Feldern und einheitlicher Anwendung von Herdvernichtungsdosen von 4000 R durchge-

führt. Durch Einführung der Megavolttherapie (4000 R Herdvernichtungsdosis, ausgedehnte Felder) konnte die 5-Jahresüberlebensrate im Gesamtkollektiv aller Stadien von 42% auf 66% und der die Rate der fünf Jahre dauernden ersten Remission von 19% auf 36% erhöht werden. Da die fünfjährige erste Remission einer 95% Heilungschance entspricht, hat bei der geschilderten radikalen Megavolttherapie ein Drittel der Lg-Patienten eine 95% ige Aussicht zur Dauerheilung.

Nach Mayer (1972) (30) wird als Gesamtdosis für die Lg 4000-4500 R als ausreichend angesehen. Nur in Fällen verzögerter Rückbildung der Lymphknotenvergrößerung bestrahlte er bis 5000 R, desgleichen Lymphknotengruppen im Bereich chirurgischer Eingriffe wie nach Probeexzisionen, die sich als hartnäckig erwiesen. Gesamtdosen über 6000 R erbrachten keine besseren Ergebnisse unmittelbar klinischer Rückbildung und bargen die Gefahr starkerer Nebenwirkungen in sich. Sowohl bei Cobalt-60 als bei Cs- 57 traten im Mediastinalbereich vermehrt Lungenfibrosen und im Abdominalbereich besonders bei beleibten Personen Fettfibrosen auf.

Auch Brücher (1974) (6) hält das lymphogranulomatöse Gewebe für strahlenempfindlich. Nach Möglichkeit setzt er Megavolttherapie ein. Die lokale Rezidivneigung verringert sich mit zunehmender Strahlendosis und liegt nach einer Herddosis von 3500-4000 R appliziert in 4 Wochen bei 5%.

II/ Eigene Ergebnisse.

1/ Methodik.

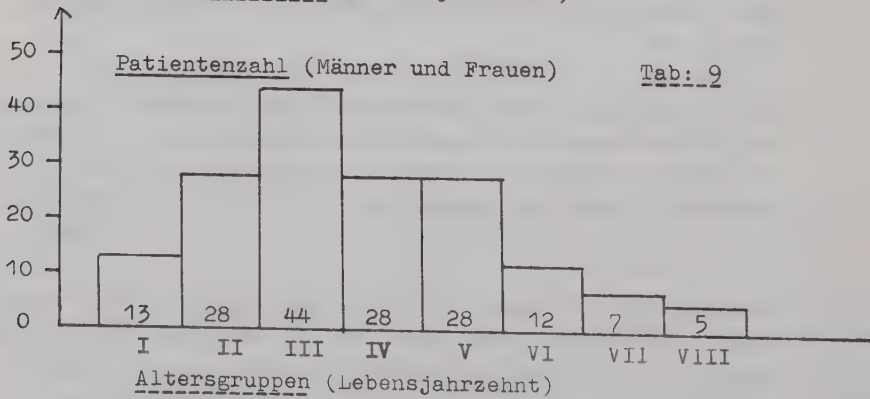
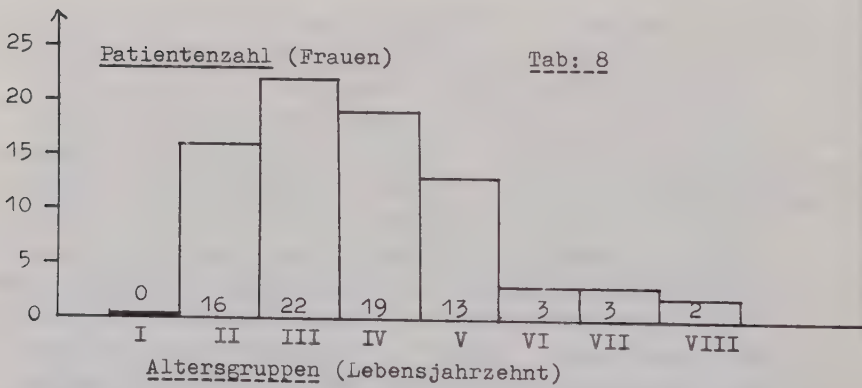
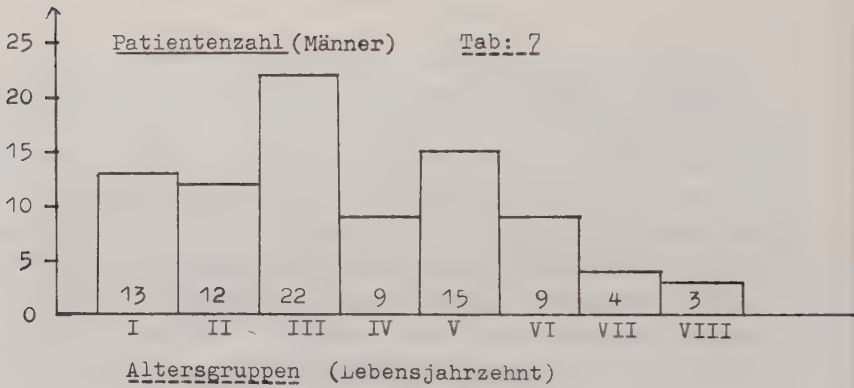
Von 1960 bis 1968 wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie und physikalische Therapie der Universität München 165 Patienten mit Lymphogranulomatose behandelt. Die für die Auswertung wichtigen Kriterien wurden aus den Krankengeschichten der Patienten entnommen. Folgende Daten waren von besonderem Interesse:

Alter, Geschlecht, Stadium bei Beginn der Erkrankung, primäre Lokalisationen, Gesamtdosis der Bestrahlung, Einzeldosen (Fraktionierungen), Behandlungszeitraum in Tagen, Überlebensraten. Außerdem wurden genaue Aufzeichnungen über die Art der Behandlung (rein radiologische Therapie, kombiniert radiologisch-zytostatische Therapie, rein zytostatische Therapie) gemacht. Bei allen 165 Patienten, die in der hiesigen Klinik behandelt worden waren, konnte der Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung festgestellt werden. Über die Patienten, die bei uns nicht mehr zur Kontrolle erschienen waren, wurden die notwendigen Daten bei den weiterbehandelnden Hausärzten und etw. deren Angehörigen ermittelt.

Bei 60 Patienten waren Nachforschungen erfolglos, so daß wir zur vollständigen Auswertung ein Krankengut von 105 Patienten hatten. Bei allen 105 Patienten konnte die Überlebenszeit bzw. der Zustand am 31.3.75 bestimmt werden. Der 31.3.75 war der Tag des Abschlusses der Auswertung.

Da wir bei 165 Patienten den genauen Beginn der Erkrankung wußten, wurde das Krankengut von 165 Patienten für die Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung benutzt. Für die anderen Auswertungen hatten wir ein Krankengut von 105 Patienten.

Bei allen 165 Patienten wurde die Diagnose histologisch gesichert.



Folgende Lymphknotenregionen wurden bestrahlt und ausgewertet: Halslymphknoten, supraclaviculäre LK, mediastinale LK, abdominelle LK, inguinale LK, axilläre LK.

Die meisten Lymphknoten wurden mit dem Telecobalt 60 Gerät bestrahlt (Gammatron I der Firma Siemens).

Die Einzeldosen schwankten zwischen 150-500 R/MD, in 2 Fällen betrugen sie 1000 R/MD, meistens betrugen sie 300 R/MD. Die Bestrahlungen mit Einzeldosen von 300-500 R/MD wurden in der Regel täglich, d.h. fünfmal wöchentlich durchgeführt. Die Gesamtdosen schwankten zw. 600 R/MD und 6000 R/MD.

Bei den meisten Patienten, die mit Fraktionen von 300-500 R/MD bestrahlt wurden, betrug die Gesamtbestrahlungsdauer 1-4 Wochen.

Bei der Chemotherapie wurden den Patienten folgende Zytostatika verabreicht:

N-Lost

Cyclophosphamid

Chlorambucil

vincristin

Vinblastin

Procarbacin

2/ Alters- und Geschlechtsverteilung der UG.

wie aus den Tabellen ersichtlich ist, erkrankten Männer und Frauen am häufigsten im 3. Lebensjahrzehnt. 53% der Patienten waren Männer und 47% waren Frauen. Im 1. Lebensjahrzehnt wurden nur Knaben gefunden. Von 165 Patienten waren 22 Kinder (unter 15 Jahre) also 13%. Von 22 Kindern waren 17 Jungen und 5 Mädchen. Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung ist hier deutlicher (Knaben: 77%; Mädchen: 23%).

3/ Prognose der Lymphogranulomatose.

a/ Allgemeine Prognose.

Bei 92 Patienten wußten wir genau den Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung und den Todestag. Bei 13 Patienten die am 31.3.75 noch lebten wurden die Überlebenszeiten bis zum 31.3.75 ausgewertet. Es ist zu bedenken, daß diese Patienten noch länger leben, sodaß die Überlebenszeiten, die wir haben, als Mindestwert anzusehen sind.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei 49 weiblichen Patientinnen betrug 53 Monate.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei 56 Männern betrug 56,3 Monate.

Der Unterschied zwischen der mittleren Überlebenszeit von 53 Monaten bei Frauen und von 56,3 Monaten bei Männern ist sehr gering, man könnte sagen, daß die mittlere Überlebenszeit bei Männern und Frauen praktisch gleich ist. Wenn man die 13 Patienten, die am 31.3.75 noch lebten, nicht berücksichtigt, so hat man ein Krankengut von 92 Patienten, davon 42 Frauen und 50 Männer. Die mittlere Überlebenszeit bei Frauen betrug in diesem Fall 41,2 Monate, bei Männern 41,3 Monate.

Die Überlebenszeit ist dabei gerechnet ab Therapiebeginn.

b/ Prognose bei Kindern.

Von 105 Patienten hatten wir 15 Patienten, bei denen die Erkrankung im Kindesalter (unter 15 Jahre) auftrat. 4 von diesen 15 Patienten lebten am 31.3.75 noch.

Wir hatten, was die durchschnittliche Überlebenszeit betrifft bei 56 Männern und 49 Frauen die Werte von 56,3 und 53 Mo-

Abb: 1

Überlebenszeit von Männern und Frauen bei Lympho-
granulomatose.

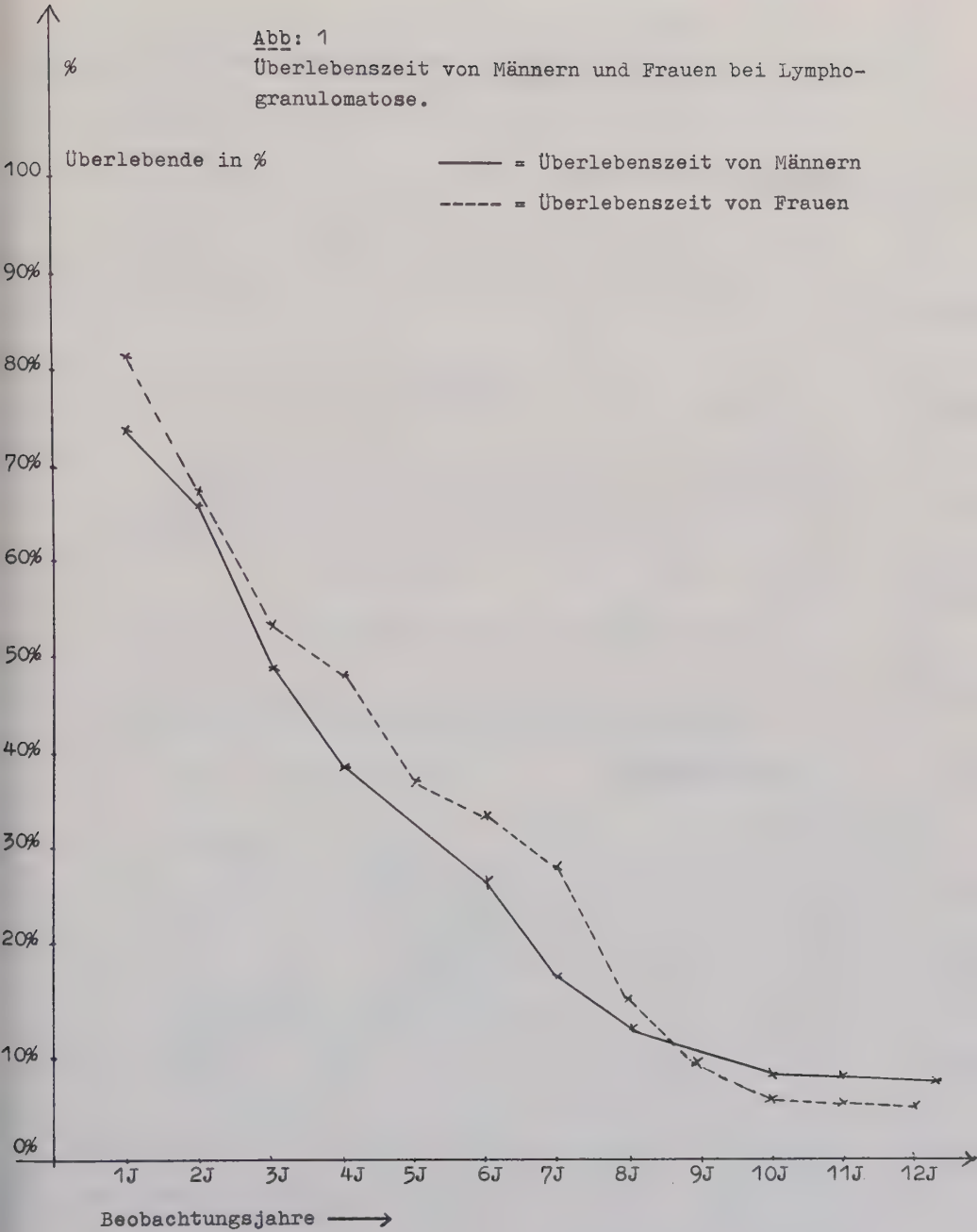
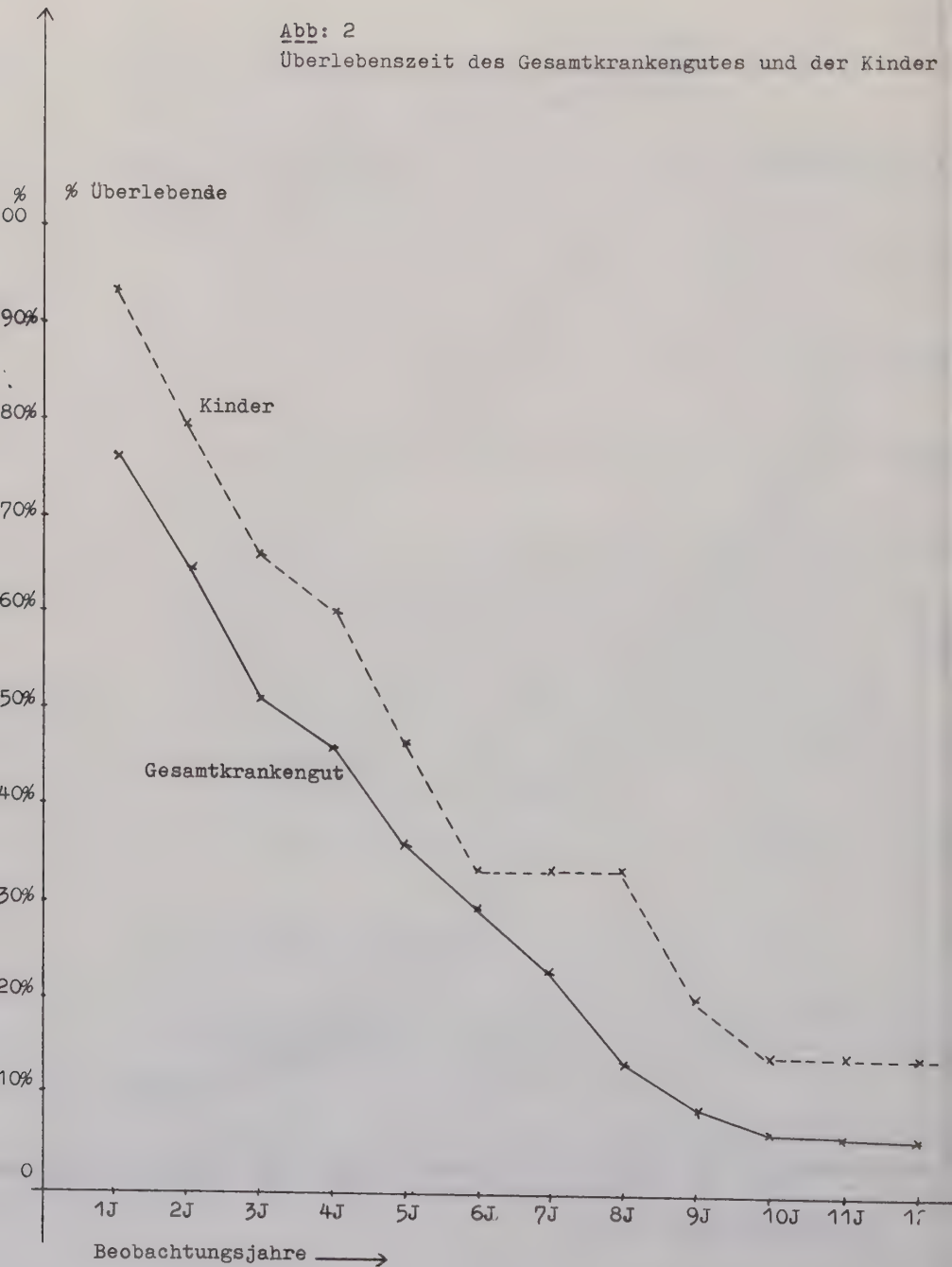


Abb: 2

Überlebenszeit des Gesamtkrankengutes und der Kinder



nate, die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten (Männer und Frauen) betrug 54,6 Monate.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei allen Kindern (Verstorbene und am 31.3.75 noch Lebende) betrug 78,6 Monate.

Die mittlere Überlebenszeit bei Kindern ist also länger als die der Erwachsenen.

Von den 4 Patienten, bei denen die Erkrankung im Kindesalter auftrat, überlebte am 31.3.75 ein Patient 8 Jahre, einer 9 Jahre, einer 14 Jahre und einer 24 Jahre.

c/ Der abdominelle M. Hodgkin.

In unserem Krankengut hatten wir 5 Patienten mit abdominellem Beginn. Alle Patienten bekamen eine kombinierte radio-logisch-zytostatische Therapie. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patienten war 28,4 Monate.

4/ Primäre Manifestationen der Lymphogranulomatose.

Aus dem Krankengut von 105 Patienten konnten folgende Primärlokalisationen der Erkrankung ermittelt werden:

Primäre Lymphadenopathie an:

Tab: 10

a/ 1 Stelle:

Hals	63	60%
Axilla	9	8%
Mediastinum	8	7%
Supraclavicularregion	6	6%
Inguinalregion	5	5%
2 Stellen	7	7%
generalisiert	2	3%

b/ 2 Stellen:

c/ generalisiert

Summe:

100 98%

Bei 5 anderen Patienten wurden primäre Schwellungen an anderen Stellen registriert (Sternum, Scapula). Bei diesen 5 Patienten handelt es sich wahrscheinlich um eine primäre Organlymphogranulomatose, also in 2% der Fälle, bei 98% um eine primäre Erkrankung der Lymphknoten.

5/ Stadieneinteilung der Lg, Therapieergebnisse und Überlebensraten der einzelnen Stadien.

a/ Stadieneinteilungen der Lg nach Rye.

Es handelt sich um 4 klinische Stadien.

Stadium I:

Krankheit auf eine oder zwei benachbarte Lymphknotengruppen derselben Seite des Zwerchfells beschränkt.

Stadium II:

Befall von mehr als 2 Lymphknotengruppen oder 2 nicht benachbarten Lymphknotengruppen derselben Seite des Zwerchfells (obere oder untere Körperhäfte).

Stadium III:

Ausbreitung der Krankheit auf beiden Seiten des Zwerchfells, aber nicht über die Lymphknoten, Milz, und/oder Waldeyerschen Ring hinausgehend.

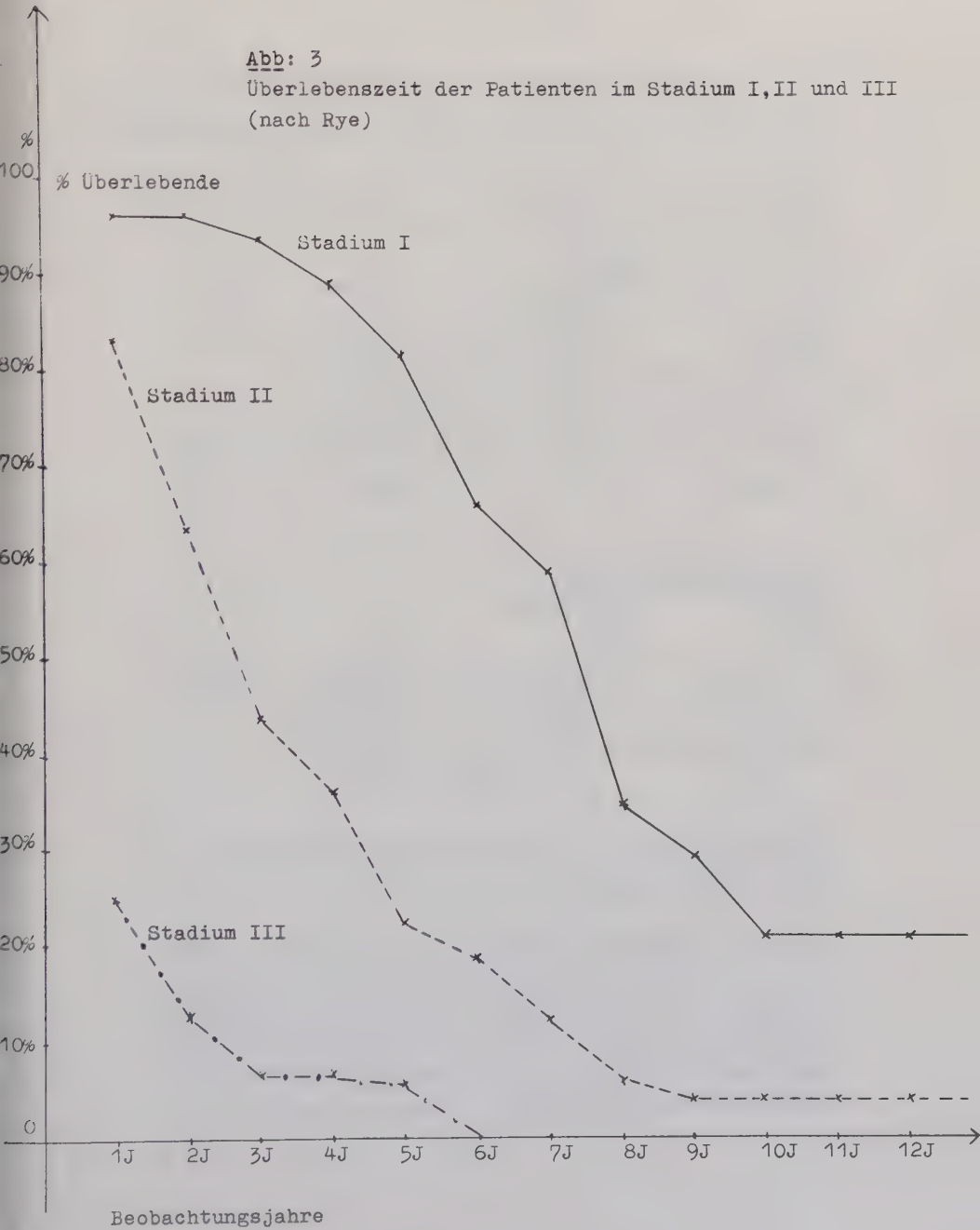
Stadium IV:

generalisiert. Befall des Knochenmarks, Lungenparenchyms, der Pleura, Leber, Nieren, Haut, des Knochens, Gastrointestinaltraktes und jedes anderen Organs zusätzlich zu Lymphknoten, Milz und Waldeyerschem Ring.

Je nachdem ob Allgemeinsymptome fehlen oder vorhanden sind, setzt man zu den Stadien I-IV die Bezeichnung a oder b. Zu

Abb: 3

Überlebenszeit der Patienten im Stadium I, II und III
(nach Rye)



den Allgemeinsymptomen zählen Fieber, Juckreiz, BSG-Beschleunigung und Gewichtsverlust (10 Kg innerhalb von 6 Monaten).

Ab Therapiebeginn (zytostatisch oder radiologisch) waren die Patienten in folgenden klinischen Stadien:

<u>St nach Rye:</u>	<u>Patienten-</u> <u>zahl:</u>	<u>%</u>
I	29/105	27,6%
II	58/105	55,2%
III	16/105	15,3%
IV	2/105	1,9%
<u>Summe:</u>	105	100%

Tab: 11

5-Jahresüberlebensrate:

<u>St nach</u> <u>Rye:</u>	<u>Patienten-</u> <u>zahl:</u>	<u>%</u>
I:	18/29	79%
II:	13/58	22,4%
III:	1/16	5,5%

Tab: 12

Die 5-Jahresüberlebensrate bei allen 105 Patienten (alle Stadien zusammen) betrug 35,2%.

Die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Stadium nach Rye unterscheiden sich wesentlich voneinander. Alle Patienten, die sich bei der 1. Behandlung im Stadium III befanden, verstarben innerhalb der ersten 6 Jahre. Das Stadium IV wird hier wegen der geringen Patientenzahl nicht graphisch dargestellt.

b/ Stadieneinteilungen der Lg nach Ann Arbor.

Analysiert man die Krankheitsgruppe mit Organbefall, so lassen sich nach dem klinischen und radiologischen Krankheitsbild 2 Formen des Organbefalls unterscheiden: erstens: der lokal begrenzte Organbefall, der durch Kontaktinvasion von erkrankten Lymphknoten "per continuitatem" auf benachbarte Organe und Gewebe erfolgt. Bei dieser Form der Organbeteiligung kann der lokale oder begrenzte Charakter der Erkrankung erhalten bleiben, so daß der Befall in seiner ganzen räumlichen Ausdehnung der Radiotherapie mit Herdvernichtungsdosen durchweg zugänglich ist (Musshoff und Boutis 1969)(42). Beispiel eines solchen lokal begrenzten Organbefalls sind der Übergang der Erkrankung von hilären Lymphknoten auf die Lunge, der Übergang von erkrankten supraclaviculären Lymphknoten auf die Lungenspitze, der Übergang von erkrankten paraaortalen Lymphknoten auf die Lendenwirbelsäule und der iliakalen auf das Becken.

Die zweite Form der Organerkrankung entsteht durch disseminierte Aussaat auf entfernte Organe, Organteile oder Gewebe. Eine Einbeziehung dieser verstreuten und oft generalisierten Herde in die Strahlenbehandlung ist oft oder meist nicht mehr möglich.

Nach Musshoff und Boutis (1969)(42) sind die Überlebensraten der beiden genannten Formen des Stadiums IV signifikant verschieden: die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium IV per continuitatem 58%, im Stadium IV per disseminationem 3%. Die Autoren fanden, daß die Überlebensraten eines Kollektivs mit supradiaphragmaler Lymphknotenausbreitung ohne Organbefall, also Patienten des Stadiums II nach Rye, und eines Kollektivs gleicher Lymphknotenausbreitung, aber mit zusätzlichem lokalisiertem Organbefall nur unwesentlich und nicht

signifikant voneinander verschieden sind.

Das besagt, daß ein lokal begrenzter Organbefall, vor-
ausgesetzt, daß er in die Strahlenbehandlung mitein-
bezogen werden kann und wird, die Prognose nicht wesent-
lich beeinflußt. Der Prognose angemessener ist deshalb
die Stadieneinteilung nach Ann Arbor.

Nach Ann Arbor haben wir folgende Stadieneinteilung:

Stadium:

Ausbreitung der Erkrankung:

- | | |
|-----|---|
| I | Lymphknotenbefall einer oder zwei be-
nachbarter LK-Gruppen auf einer Seite
des Zwerchfells mit und ohne lokali-
siertem, per continuitatem entstandenem
Organbefall. |
| II | Befall mehrerer LK-Gruppen auf einer
Seite des Zwerchfells mit und ohne
lokalisiertem, per continuitatem ent-
standenem Organbefall. |
| III | LK-Befall auf beiden Seiten des Zwerch-
fells, mit und ohne lokalisiertem, per
continuitatem entstandenem Organbefall. |
| IV | : disseminierter Organbefall. |

Nach Rye waren in unserer Klinik 2 Patienten im Stadium IV
bei der 1. Bestrahlung. Ein Patient hatte aber einen lokali-
sierten, per continuitatem entstandenem Organbefall. Dieser
Patient gehörte zum Stadium I nach Ann Arbor und überlebte
6 Jahre.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (zytostatisch oder radio-
logisch) waren unsere Patienten in folgenden Stadien nach

Ann Arbor:

I	30 Patienten	28,6%
II	58 Patienten	55,2%
III	16 Patienten	15,3%
IV	1 Patient	0,9%

c/ Therapieergebnisse und Überlebensrate der einzelnen Stadien.

Bei 67 Patienten waren genügend Angaben zur Therapie und zum Verlauf vorhanden. Sie konnten einer genauen Analyse unterzogen werden.

Überblick:

Stadium bei der 1. Bestrahlung: (nach der Einteilung von Rye)

<u>Stadium I:</u>	22 Patienten	17 Pat.: B ---> Z 5 Pat.: B ---> ØZ
<u>Stadium II:</u>	29 Patienten	19 Pat.: B ---> Z 7 Pat.: Z ---> B ---> Z 3 Pat.: B ---> ØZ
<u>Stadium III:</u>	16 Patienten	14 Pat.: B ---> Z 2 Pat.: B ---> ØZ
<u>Summe:</u>	67 Patienten	

Erläuterungen:

B = Bestrahlung

Z = Zytostatika

ØZ= keine Zytostatika

Stadium I.

Bei 22 Patienten konnte der Verlauf vollständig beobachtet werden. Diese 22 Patienten wurden im Stadium I bestrahlt.

17 Patienten wurden kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt:

Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten war 80,2 Monate (3 Patienten lebten am 31.3.75 noch, diese Überlebenszeit ist als Mindestwert anzusehen).

Bei diesen 17 Patienten wurden 12 nach der 1. Bestrahlung trotz der zytostatischen Therapie wegen Rezidiven nochmal bestrahlt. Nur 5 bekamen nach der 1. Bestrahlung lediglich Zytostatika. Diese 5 Patienten hatten nur eine mittlere Überlebenszeit von 68 Monaten, also weniger als der Durchschnitt dieser Gruppe.

5 Patienten haben ausschließlich radiologische Therapie bekommen:

alle Patienten lebten noch am 31.3.75. Bei einem Patienten hatte man eine Remission von 3 Jahren. Dieser Patient wurde noch 2 Mal bestrahlt und überlebte am 31.3.75 24 Jahre. Bei den anderen 4 Patienten wurde eine volle Remission erreicht, das heißt bis zum 31.3.75 lebten sie symptomfrei: 3 überlebten 13 Jahre, 1 überlebte 7 Jahre.

Alle Patienten, die kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt wurden, mit Ausnahme von einem Patienten, bekamen Zytostatika erst beim Rückfall. Nur ein kleiner, 4 jähriger Patient bekam Zytostatika prophylaktisch schon nach der Bestrahlung. Dieses Kind überlebte 51 Monate.

Stadium II.

29 Patienten befanden sich im Stadium II bei der 1. Bestrahlung. Die Verläufe konnten vollständig beobachtet werden.

26 Patienten wurden kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt:

19 Patienten hatten vor der 1. Bestrahlung keine Zytosta-

tika bekommen, sondern erst nach der Bestrahlung (nach dem Schema B ----> Z). Alle bekamen erst Zytostatika beim Rückfall.

7 hatten vor der 1. Bestrahlung Zytostatika bekommen, und nahmen danach auch Zytostatika (nach dem Schema Z ----> B ----> Z).

Die mittlere Überlebenszeit der 19 Patienten (B ----> Z) war 52,3 Monate. Die mittlere Überlebenszeit der 7 Patienten (Z ----> B ----> Z) war 40,8 Monate.

Patienten, die im Stadium II erst bestrahlt wurden, hatten also eine bessere Prognose als die, die vorher noch zytostatisch behandelt wurden.

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der 1. Bestrahlung von 26 Patienten war 49,5 Monate.

3 Patienten wurden rein radiologisch behandelt:

(nach dem Schema B ----> ØZ)

Die Prognose war sehr verschieden: 2 Patienten lebten noch beim Abschluß der Statistik, ein Patient über 8 Jahre und einer über 14 Jahre. 1 Patient verstarb nach 8 Monaten an der Hodgkinschen Krankheit.

Stadium III.

16 Patienten befanden sich im Stadium III bei der 1. Bestrahlung. Die Verläufe konnten vollständig beobachtet werden.

Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten war 23 Monate.

14 wurden kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt.

2 wurden rein radiologisch behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser 2 Patienten betrug nur 8 Monate.

Von den 14 Patienten, die mit der kombinierten Therapie behandelt wurden, bekamen 10 schon Zytostatika vor der Bestrahlung.

4 Patienten wurden primär bestrahlt. Nur eine Patientin überlebte 54 Monate. Die durchschnittliche Überlebenszeit der 3 anderen Patienten betrug nur 3,6 Monate.

Tab: 13 Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der applizierten Herddosis.

Latenzzeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs
(Rezidivfelder/Gesamtzahl der Felder).

[illegible]

6/ Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Strahlendosis

In unserem Krankengut hatten wir 7 Rezidivfelder, die mit Dosen unter 2500 R/HD bestrahlt wurden. Bei allen Feldern (100%) traten schon Rezidive innerhalb von 2 Jahren auf. Bei 6 Feldern traten schon Rezidive innerhalb von 1 Jahr auf (86%).

12 Rezidivfelder wurden mit Dosen über 2500 R/HD bestrahlt, innerhalb von 2 Jahren traten 7 Lokalrezidive auf (58%). Innerhalb von 1 Jahr wurden nur 2 Lokalrezidive beobachtet (17%).

Alle Lokalrezidive bis auf eine Ausnahme traten innerhalb von 5 Jahren auf. Nur bei einer Patientin trat noch ein Lokalrezidiv nach 5 Jahren auf. Ein Lokalrezidiv, das noch nach 5 Jahren auftrat wie in diesem Fall, dürfte wohl zu den großen Seltenheiten gehören.

Die meisten Lokalrezidive traten innerhalb von 2 Jahren auf (14 Lokalrezidive von insgesamt 19 oder 74%).

7/ Häufigkeit der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der applizierten Dosis (gesamte Herddosis).

Hier haben wir nur ein Krankengut von 67 Patienten. Bei 54 Patienten hatten wir einen ärztlichen Abschlußbericht unmittelbar nach dem Tode. 13 Patienten lebten noch am Tag des Abschlusses der Statistik. Bei diesen Patienten wurden die bestrahlten Felder nur als rezidivfrei angesehen, wenn sie eine Beobachtungszeit von mindestens 5 Jahren hatten (nach unseren Erfahrungen im vorigen Kapitel). Auf diese Weise konnten wir 141 Einzelfelder auswerten.

Einen Überblick gibt die folgende Tabelle:

R/HD	% Lokal- rezidive:	Anzahl der Rezidivfelder/ Gesamtzahl der Felder:
über 5000 R	6,2%	1/16
5000 R	8,5%	4/46
4000 R	12,8%	5/39
3000 R	17,3%	4/23
2000 R	18,1%	2/11
1000 R	42%	3/7
unter 1000 R		

Tab: 13'

Anzahl der Rezidivfelder: 19

Anzahl der rezidivfreien Felder: 122

Summe : 141

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, haben wir folgende Ergebnisse:

Je höher die applizierte Dosis war, desto geringer war die lokale Rezidivhäufigkeit.

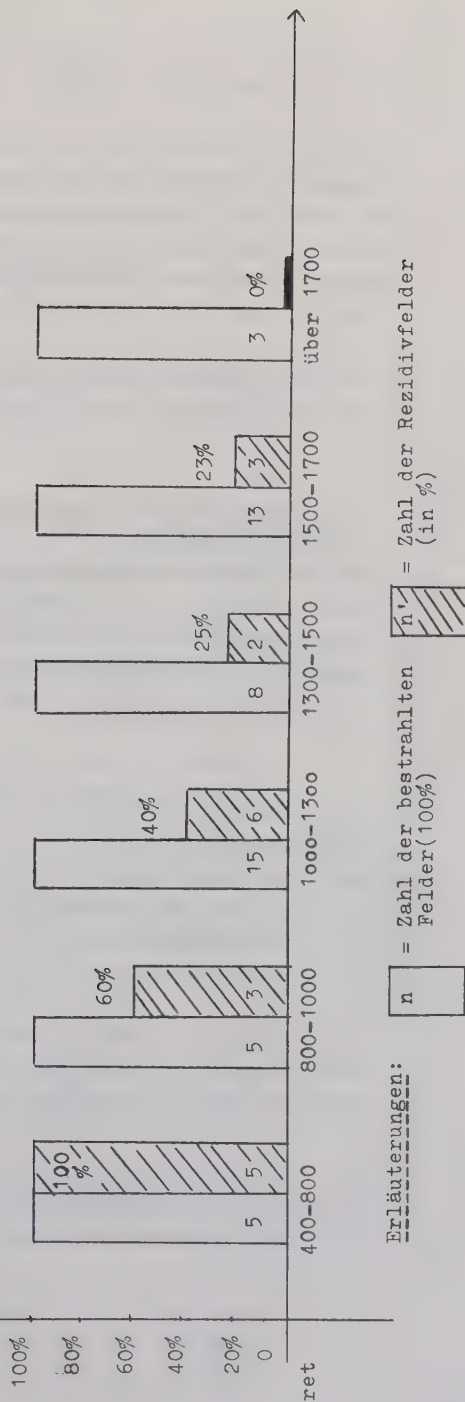
41 Felder wurden mit Dosen unter 3000 R/HD bestrahlt, bei 9 Feldern wurden Lokalrezidive beobachtet (= 22%).

100 Felder wurden mit Dosen über 3000 R/HD bestrahlt, bei 10 Feldern wurden Lokalrezidive beobachtet (= 10%).

Bei Dosen über 5000 R/HD wurden, bis auf eine Ausnahme, keine Lokalrezidive mehr beobachtet. Es handelte sich um die gleiche Patientin wie im Kapitel 6 besprochen. Diese Patientin lebte noch am Tag des Abschlusses der Statis-

Tab: 1

Übersicht der Lokalrezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit von der nominal-standard-dose in ret.



Erläuterungen:

n = Zahl der bestrahlten Felder (100%)

n' = Zahl der Rezidivfelder (in %)

tik mit einer Überlebenszeit von 8 Jahren.

Bestrahlungsdosen von 5000 R/HD konnten als ausreichend angesehen werden. Bis auf eine Ausnahme trat kein Lokalrezidiv mehr auf. Bestrahlungsdosen zw. 4000-5000 R/HD brachten auch gute Ergebnisse (Lokalrezidivhäufigkeit: 8,5%), diese Ergebnisse sind nicht **wesentlich** schlechter als die der Dosen über 5000 R/HD.

Bestrahlungsdosen unter 1000 R/HD zeigten eindeutig Mißerfolge (Lokalrezidivhäufigkeit: 42%).

8/ Abhängigkeit der Lokalrezidivhäufigkeit von der nominal-standard-dose.

Aus den Bestrahlungsdaten wurde für jedes Feld versuchsweise die nominal-standard-dose in ret (roentgen-equivalent-therapy) nach der Formel von Ellis (1968)(15) errechnet und diese in Beziehung zur lokalen Rezidivhäufigkeit gesetzt. Nach Ellis ist:

$$NSD = \frac{D}{N^{0,24} \times T^{0,11}}$$

Dabei bedeuten:

NSD = nominal-standard-dose in ret.

D = Gesamtdosis in Rad.

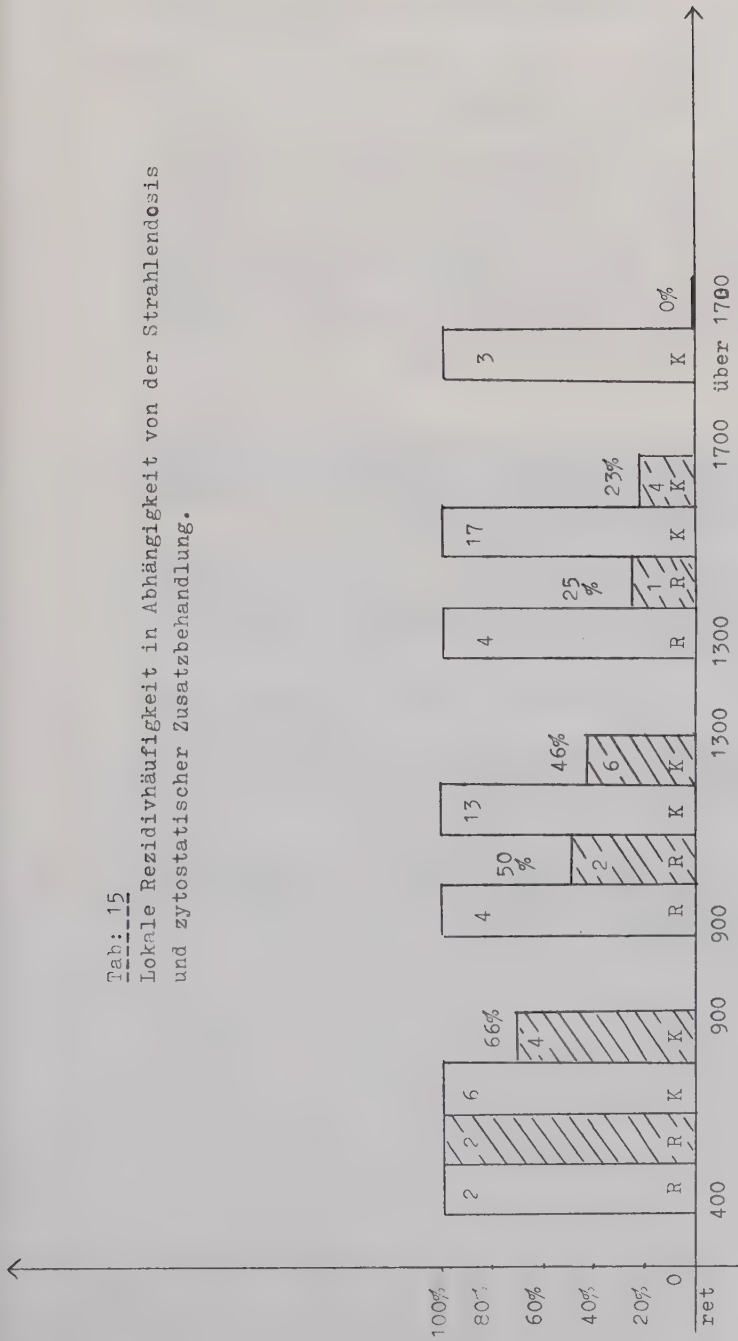
N = Zahl der Fraktionen.

T = Gesamtdauer der Bestrahlung in Tagen.

Die NSD soll ein Maß für die gleiche biologische Wirkung unter Berücksichtigung der Zahl der Fraktionen und der Behandlungsdauer in Tagen sein.

Die Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Abhängigkeit der Lokalrezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der nominal-standard-dose in ret.

Tab: 15
Lokale Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Strahlendosis
und zytostatischer Zusatzbehandlung.



Erläuterungen:

 = Zahl der Felder (100%)

 = % der Rezidive

R = rein radiologische Behandlung
K = kombiniert radiologisch-zytostatische Behandlung

Es wurden nur die rezidivfreien Felder ausgewertet, die mindestens 5 Jahre beobachtet werden konnten und alle Rezidivfelder.

Das waren insgesamt 49 Felder. Bezüglich der Einzelheiten wird auf die Tab. 14 verwiesen.

Bei Dosen unter 800 ret konnte in keinem der 5 Fälle Rezidivfreiheit erreicht werden. Zw. 800-1000 ret blieben jedoch 2 Felder von 6 rezidivfrei (= 60% Rezidive). Mit steigender NSD nimmt die Lokalrezidivhäufigkeit ab und bei Dosen über 1700 ret entsprechen etwa einer gesamten Dosis von 4000 R/MD in 8 Fraktionierungen von 500 R/MD, appliziert an Lymphknoten in einer Tiefe von etwa 2-3 cm).

9/ Vergleich der Felder, die nur radiologisch behandelt wurden und der Felder, die kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt wurden.

Von insgesamt 49 Feldern wurden 10 nur bestrahlt (R). In 39 Fällen wurde kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt (K).

Die Tab. 15 zeigt, daß bei gleicher Strahlendosis die Lokalrezidivhäufigkeit bei Patienten, die gleichzeitig chemotherapeutisch-radiologisch behandelt wurden in allen Gruppen offenbar etwas geringer ist.

3 Felder wurden mit Dosen über 1700 ret bestrahlt und zugleich zytostatisch behandelt. In dieser Gruppe trat kein Lokalrezidiv auf.

III/ Diskussion.

a/ Alters- und Geschlechtsverteilung der Lg:

nach unseren Ergebnissen waren Männer etwas häufiger betroffen als Frauen (53% zu 47%). Der Gipfel bei Männern und Frauen lag im 3. Lebensjahrzehnt. 13% der Patienten waren Kinder. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von Trübestein (1956)(57), Heilmeyer (1957)(25), Ratkoczy (1968)(52) und was die Kinder betrifft, von Mayer (1971)(37) überein.

b/ Prognose der Lg:

Die Prognose der Lg bei Männern und Frauen war etwa gleich (mittlere Überlebenszeit: 56,3 Monate und 53 Monate), hier haben wir bessere Ergebnisse als Lüdin (1944)(34), Heilmeyer, Möbmer, Hunstein (1957)(25). Die längeren Überlebenszeiten dürften auf der systematischen Bestrahlung und der gezielten Anwendung der Zytostatika beruhen.

Nach unseren Ergebnissen hatten Kinder eine bessere Prognose als Erwachsene. Das widerspricht den Ergebnissen von Mayer (1971)(37) der fand, daß Kinder keine bessere Überlebenszeit hatten.

Patienten mit abdominellem M. Hodgkin hatten eine eindeutig schlechtere Prognose als Patienten mit supradiaphragmalem Beginn (mittlere Überlebenszeit 28,4 Monate). Diese Befunde stimmen mit denen von Trübestein (1956)(58) und Fölsch u. Drings (1972)(21) überein, widersprechen aber der Veröffentlichung von Strickstock (1968)(56), der fand, daß Patienten mit abdominellem Beginn keine schlechtere Prognose hatten als die mit supradiaphragmalem Beginn. Strickstock machte aber auf seine kleine Patientenzahl (11 Patienten) aufmerksam. Auch wir überblicken nur 5 Patienten.

c/ primäre Manifestationen der LG:

Ort primärer Manifestation waren am häufigsten die Hals-Lk (in 60% der Fälle), an zweiter Stelle die Axilla mit 8%. In 86% der Fälle war 1 Stelle betroffen und in 7% der Fälle waren 2 Stellen betroffen. Diese Befunde stimmen auch mit denen von Heilmeyer, Mößner (1957)(25), Schmidt (1972)(53) und Lennert (1974)(35) überein.

In 98% der Fälle handelte es sich um eine Erkrankung des Lymphknotens. In 2% der Fälle handelte es sich wahrscheinlich um eine primäre Organlymphogranulomatose. Erhardt (1965)(16) fand ähnliche Ergebnisse bei einer Studie von 1490 Fällen.

d/ Therapieergebnisse:

Nach unseren Ergebnissen hatten Patienten, die schon im Stadium I bestrahlt wurden, eine sehr gute Prognose. Patienten, die nur eine radiologische Therapie bekamen, hatten sogar eine bessere Prognose als diejenigen, die kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelt wurden. Beim Auftreten eines Rezidivs war eine nochmalige Bestrahlung besser als die alleinige Chemotherapie.

Aufgrund dieser Ergebnisse dürfen wir sagen, daß die Radiotherapie im Stadium I absolut indiziert ist. Eine prophylaktische zytostatische Therapie ist nicht notwendig. Auf die kleine Zahl der Patienten wird aber hingewiesen.

Patienten, die erst im Stadium II bestrahlt wurden, hatten eine schlechtere Prognose. Patienten, die schon Zytostatika vor der Bestrahlung bekamen, hatten keine bessere Prognose als diejenigen, die primär bestrahlt wurden. Nur 3 Patienten im Stadium II wurden rein radiologisch behandelt. Wegen der kleinen Zahl kann man hier nicht endgültig sagen, ob

<u>Unsere Ergebnisse</u>					
<u>Musshoff et al</u> 1964, (Gesamtdosen in Röntgen)		<u>Kaplan</u> 1966 (Gesamtdosen in Röntgen)	1960 bis 1968 (Gesamtdosen in Röntg.	<u>Friedmann</u> et al 1966 (Gesamtdosen in Rad)	
5000 R	4500-5000		6,2%		5000
4500 R			8,5%		4500
4000 R	4000-4500	5,1%		4%	4000
3500 R	3500-4000	4,9%		7%	3500
3000 R	3000-3500	5,1%	11,5%	13%	3000
2500 R	2500-3000	6,1%		19%	2500
2000 R	2000-2500	10%	26%	43%	2000
1500 R	1500-2000	17,3%	35%	65%	1500
1000 R	1000-1500		48%		1000
unter 1000 R			60%		
		78%	42%		unter 1000

Tab: 16 Überblick über die Lokalrezidivhäufigkeit in % in Abhängigkeit von der Gesamtdosis in Röntgen bzw. Rad.

eine reine Strahlentherapie besser ist als eine kombinierte Therapie oder nicht.

Patienten im Stadium III benötigen unbedingt eine zytostatische Therapie. Die mittlere Überlebenszeit der rein radiologisch behandelten Patienten dieser Gruppe betrug nur 8 Monate, die mittlere Überlebenszeit der kombiniert radiologisch-zytostatisch behandelten Patienten betrug 23 Monate. Der Unterschied ist signifikant erhöht.

Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten im Stadium I war 79%, der Patienten im Stadium II 22,4% und der Patienten im Stadium III 5,5%. Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten aller Stadien betrug 35,2%, dieser Wert liegt nahe dem von Musshoff (1967)(47) mit 40,6%.

e/ Diskussion der Dosis-Effekt-Beziehungen.

Die Tab. 16 gibt einen Vergleich zw. unseren Bestrahlungsergebnissen mit den von anderen Autoren. Musshoff (1964) (45) hatte besondere günstige Ergebnisse veröffentlicht. Unsere Ergebnisse liegen zwischen den Werten von Musshoff und Kaplan. Bei Dosen zwischen 4000-5000 R/HD haben wir eine Lokalrezidivhäufigkeit von 8,5% und bei Dosen über 5000 R/HD eine von 6,2%.

Bei Dosen unter 1000 R/HD traten in 42% der Fälle Lokalrezidive auf. Diese Dosen können als ungenügend angesehen werden. Dosen über 4000 R/HD ergaben in über 90% Rezidivfreiheit, höhere Dosen erbrachten keine eindeutig besseren Ergebnisse (6,2% Lokalrezidive). Mit Gefahr stärkerer Nebenwirkungen muß aber gerechnet werden (Mayer 1972)(38).

Die unterschiedliche lokale Rezidivhäufigkeit bei gleichem Dosisbereich in den angeführten Arbeiten kann erstens bedingt sein durch unterschiedliche Definition der lokalen Rezidivfreiheit. Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, treten Lokalrezidive zwar meist bereits in den ersten 2 Jahren nach Abschluß der Behandlung auf (73%), aber auch

bis zum 5. Jahr sind Lokalrezidive nicht selten. Wir haben deshalb nur dann lokale Rezidivfreiheit angenommen, wenn das Bestrahlungsfeld mindestens 5 Jahre nach Abschluß der Bestrahlung beobachtet werden konnte und symptomfrei blieb. Bei Musshoff und Mitarbeiter (1964)(45) sowie bei Kaplan (30) ist der Beobachtungszeitraum nicht angegeben. Friedmann und Mitarbeiter haben ihre Patienten 2-5 Jahre kontrolliert.

Zweitens hängt die lokale Rezidivhäufigkeit bei gleicher Dosis vom histologischen Typ ab (Musshoff (46)). Es könnte sein, daß die Zusammensetzung des Krankengutes hinsichtlich des histologischen Typs bei den verschiedenen Autoren unterschiedlich war.

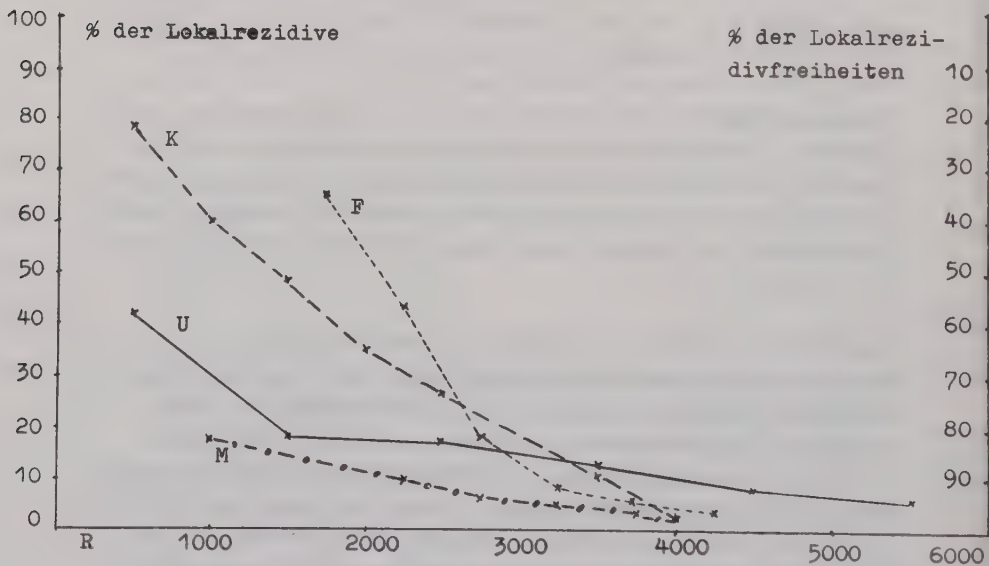
Drittens könnte die Lokalisation der Hodgkinmanifestation für die Strahlenempfindlichkeit von Bedeutung sein (Musshoff 1964)(45) und sich wiederum bei den einzelnen Autoren unterscheiden.

Insgesamt ergibt sich jedoch bei allen Untersuchungen das Bild einer relativ flach verlaufenden Dosis-Effekt-Kurve (Tab. 17 mit Kurven). Sowohl mit Dosen unter 1000 R/HD kann gelegentlich lokale Rezidivfreiheit erreicht werden. Lokale Heilung ist jedoch erst mit Dosen über 4000 R/HD bei etwa 95% möglich.

Bei einer Patientin trat noch ein Lokalrezidiv in der Axilla nach Applikation von 6000 R/MD nach 5 Jahren auf. Zum Winkel (1965)(61) sagte, der Vorstellung mit hohen Dosen das Lymphsystem zu zerstören, muß er zudem nach seinen eigenen Erfahrungen entgegen halten, daß z.B. szintigraphisch nach Einstrahlung von 6000 R und mehr im Halsbereich noch ein ungehinderter lymphatischer Transport von Kolloiden festzustellen ist. Bei den Spätrezidiven im Bestrahlungsbereich kann es sich folglich durchaus um eine neue Krankheitslokalisation handeln, eine Exazerbation alter, nicht vollständig rückgebildeter Herde braucht nicht vorzuliegen.

Wir fanden in Übereinstimmung mit Musshoff (1964)(45) und zum Winkel (1965)(61), daß Lokalrezidive um so später auftreten, je höher die verabreichte Strahlendosis war.

Tab: 17 Graphische Darstellung der Bestrahlungsergebnisse von Musshoff (1964), Kaplan (1966), Friedmann et al (1966) und unserer Bestrahlungsergebnisse (1960-1968)-



Erläuterungen:

- M = Ergebnisse von Musshoff.
- U = Unsere Ergebnisse.
- K = Ergebnisse von Kaplan.
- F = Ergebnisse von Friedmann.

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Krankenunterlagen von 105 Patienten aus den Jahren 1960 bis 1968 der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München wurden bearbeitet.

Bei der Alters- und Geschlechtsverteilung der Lg hatten wir ein Krankengut von 165 Patienten. Männer waren etwas häufiger betroffen als Frauen (53% zu 47%). Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit bei Männern und Frauen lag im 3. Lebensjahrzehnt. 13% der Patienten waren Kinder (unter 15 Jahre). Bei den Kindern war der Unterschied in der Geschlechtsverteilung groß (Knaben 77%; Mädchen 23%).

Die Prognose bei Männern und Frauen war etwa gleich. Patienten mit abdominellem M. Hodgkin hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit supradiaphragmalem Beginn. Die 5-Jahresüberlebensrate bei allen Patienten betrug 35,2%, die des Stadiums I 79%, des Stadiums II 22,4% und des Stadiums III 5,5%.

Bei 98% der Patienten handelte es sich um eine primäre Erkrankung der Lymphknoten. Bei 5 Patienten (2%) handelte es sich wahrscheinlich um eine Organlymphogranulomatose. Bei 60% der Patienten traten primäre LK-Schwellungen am Hals, bei 8% in der Axilla auf.

Beim Auftreten eines Rezidivs war eine nochmalige Bestrahlung besser als die alleinige Chemotherapie. Patienten, die auf die 1. Bestrahlung gut ansprachen, hatten eine sehr gute Prognose. Mittlere Überlebenszeit des Stadiums I 8,3 Jahre.

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten, die erst im Stadium II (nach Rye) bestrahlt wurden, betrug 49,5 Monate, wenn sie danach zytostatisch behandelt wurden.

Beim Stadium III (nach Rye) ist eine zytostatische Therapie unbedingt notwendig. Die alleinige Radiotherapie erwies sich als nicht ausreichend (mittlere Überlebenszeit 8 Monate).

Je höher die verabreichte Dosis war, desto seltener und später traten Lokalrezidive auf. Im ganzen konnte eine Gesamtdosis ab 4000 R/HD als ausreichend angesehen werden. (Lokalrezidivhäufigkeit 8,5 %). Höhere Dosen brachten keine eindeutig besseren Ergebnisse. Dosen unter 3000/HD waren ungenügend, Dosen über 3000 R/HD brachten eindeutig bessere Ergebnisse als Dosen unter 3000 R/HD (Häufigkeit der Lokalrezidive 10% im Vergleich zu 22%).

Berechnet man nach Ellis (15) die nominal-standard-dose, so zeigt sich ebenfalls eine Verminderung der Lokalrezidivhäufigkeit mit ansteigender Dosis in ret. Ab 1700 ret trat kein Lokalrezidiv mehr auf.

LITERATURNACHWEIS.

=====

- 1/ AFKHAM, MUSSHOF, BOUTIS: Die operative Behandlung der malignen Lymphogranulomatose. Sonderband zur Strahlentherapie 69, 105-112.
- 2/ ARNDT, SEWCZ: Zur Strahlentherapie der Lg. Radiobiologica Radiotherapia 4, 1963, 295-299.
- 3/ BECKER, KUHN, WENZ, WILICH: Radiologie und Strahlenschutz. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972.
- 4/ BORAK: Zur Dosierungsfrage bei Lymphogranulom. Klinische Wochenschrift Bd I, 1935, 551.
- 5/ BRICKNER, PERRY: A studie of survival in 279 cases of Hodgkin's disease. Am.J.Roentg. 102, 1968, 613-618.
- 6/ BRÜCHER: Die Lymphogranulomatose (M.Hodgkin). In: Therapie innere Krankheiten von Buchborn und Jährmärker, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974, 240-244.
- 7/ CHAOUL, LANGE: Die Röntgenbestrahlung bei der Lg. Strahlentherapie 15, 1923, 620.
- 8/ COHEN, SMETANA, MÜLLER: Hodgkin's disease. Cancer 17, 1964, 856.
- 9/ DEL VECCHIO, SANDOMENICO: La terapia radiante del linfogranuloma maligno. Moderni orientamenti e considerazioni. Risultati su 114 casi trattati tra il 1952 ed il 1964. (Die Strahlentherapie der Lg. Moderne Orientierungen und Betrachtungen. Ergebnisse von 114 Fällen, behandelt von 1952-1964). In Riv.Radiol. 6, 1966, 1191-1227.
Übersetzung ins Deutsche in: Zentralblatt für die gesamte Radiologie 92, 1967, 531.

- 10/ DILKER: Zur Strahlentherapie der Lg. Strahlentherapie 76, 1947, 86-104.
- 11/ DÜBELING: Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den Verlauf der Lg. Diss. Freiburg 1939.
- 12/ DÖRKEN: Über die Altersverteilung der Lg. Kl.Woch.38, 1961, 944-947.
- 13/ DÖRKEN: Die Geschlechtsverteilung der Lg: ein Vergleich der standardisierten Mortalitätsziffern. Mchn.med. Wschr. 111, 1969, 919-923.
- 14/ EICHHORN, LESSEL, RICHTER, ROTTE, SCHUBERT: Die Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 131, 1966, 240.
- 15/ ELLIS: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. Clin. Radiol. 20, 1969, 1-7.
- 16/ ERHARDT: Zur Morbiditätsstatistik der Lg. Archiv für Geschwulstforschung 26, 1965, 216-221.
- 17/ FAVOS, HENDRIX, Mc DONALD, LAMPE: Hodgkin's disease. A review of radiotherapeutic experience. Am.J.Roentgenol. 93, 1965, 557-567.
- 18/ FIEBELKORN, SCHERER, KERSTEN: Die Strahlentherapie der Lg. Ärztl. Wschr. 9, 1954, 781.
- 19/ FLAX: Die Behandlung der Lg durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 54, 1935, 245.
- 20/ FLEISCHER, MORGENSTERN, RINGEL: Zur Behandlung der Lg. Folia Haemat. 82, 1964, 23-39.

- 21/ FOLDSCH, DRINGS: Hematologische Erkrankungen. In: Schettler, Innere Medizin, Georg Thieme Verlag, 1972, 3. Auflage, 137-138.
- 22/ FRIDLMANN, ALEXANDER, PEARLMANN: Hodgkin's disease. Tumor lethal dose and iso-effect recovery curve. Amer.J. Roentgenol. 99, 1967, 843-850.
- 23/ GILBERT: Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis). Anatomic and clinical foundations governing principles results. Am.J. Roentgenol. 41, 1939, 198-241.
- 24/ HAUBRICH: Zur Strahlentherapie und Prognose der Lg. Strahlentherapie 88, 1952, 102-116.
- 25/ HEILMEYER, MÖBMER, HUNSTEIN: Die Lymphogranulomatose, Symptomatologie und Therapieergebnisse von 200 Fällen. Dtsch.Med.Wschr. 82, 1957, 1046-1050.
- 26/ HEILMEYER, FUSCHOFF: Die Therapie der Lg und die Frage ihrer Heilbarkeit. Mchn.Med.Wschr. 41, 1967, 2109.
- 27/ HERMS: Lymphogranulomatose: Wert und Technik der Strahlenbehandlung. Strahlentherapie 128, 1965, 225-232.
- 28/ HOHL: Heutiger Stand der Therapie und Prognose der Lg. Radiol.cl. 33, 1964, 273.
- 29/ JACOX, CARLETON, PEIRLE: Roentgentherapy of Hodgkin's disease. Am.J. Roentgenol. 36, 1936, 165.
- 30/ KAPLAN: Evidence for a Tumoricidal Dose Level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26, 1966, 1221-1224.
- 31/ KAPLAN: On the natural history treatment and prognosis of Hodgkin's disease. The Harwey lectures series 64, 1969, 215-259.

- 32/ KAILAN: Hodgkin's disease in Cambridge Massachusetts, Harvard University Press 1972.
- 33/ KRUCHEN: Die Röntgentherapie der Lg. Strahlentherapie 31, 1929, 640-670.
- 34/ KRUCHEN: Beitrag zur Röntgentherapie der Lg mit besonderer Berücksichtigung der neueren klinischen Ergebnisse. Strahlentherapie 31, 1929, 623-633.
- 35/ LENNERT, MOHRI: Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M. Hodgkin. Der Internist 15, 1974, 57-65.
- 36/ LUDIN: Über die Lymphogranulomatose, Diagnose und Therapie. Strahlentherapie 74, 1944, 367-391.
- 37/ MAYER: Die Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 142, 1971, 315-317.
- 38/ MAYER: Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 143, 1972, 367.
- 39/ MUSSHOFF: Behandlung der Lg. Dtsch.med.wscr. 92, 1967, 1603.
- 40/ MUSSHOFF: survival and relapse date in Hodgkin's disease, Freiburg i.Br. 1948-1964. International Symposium on Hodgkin's disease, Stanford University School of medicine, Stanford California, 1972, 20-24.
- 41/ MUSSHOFF: Systematische roentgenröntgen Bestrahlung bei M. Hodgkin. Dtsch. Röntgenkongress 1966, Teil B. Sonderband zur Strahlentherapie, Bd 64, 1967, 74-86.
- 42/ MUSSHOFF, BOUTIS: Beurteilung, Behandlungsgrundsätze und Ergebnisse der Lg. Sonderband zur Strahlentherapie 69, 1969, 59-74.
- 43/ MUSSHOFF, KALKOFF, STRICKSTROCK, MERTEN: Zur Strahlenbehandlung der Hodgkinschen Erkrankung. Strahlentherapie 141, 1971, 381.

- 44/ MUSSHOFF, KENEMAN, BOUTIS, AFHAM: the differentiation of two different types of stage IV of Hodgkin's disease. II Int. Congr. of lymphology Miami, 1968.
- 45/ MUSSHOFF, STAMM, LUMMEL, GÖSSEL: Zur Prognose der Lg. Klinisches Bild und Strahlentherapie. In: Beiträge zur inneren Medizin. Keiderling-Schattlauer Stuttgart 1964, 549-561.
- 46/ MUSSHOFF, SLANINA: Die Strahlenbehandlung der Lg. Der Internist 15, 1974, 85-92.
- 47/ MUSSHOFF, STRICKSTROCK, BOUTIS: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse der Lg in der Freiburger Universitätsklinik. In: Zentralblatt für die gesamte Radiologie 93, 1967/68 323.
- 48/ PETERS: A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am.J. Roentgenol. 63, 1950, 299.
- 49/ RAJEWSKY: Beitrag zur Behandlung der Lg. Strahlentherapie 99, 1956, 526-535.
- 50/ RATKOZY: Herdvernichtungsdosen in der Therapie der Lg. Strahlentherapie 56, 1936, 325-336.
- 51/ RATKOZY: Pathologie und Therapie der Lg. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1940.
- 52/ RATKOZY: Pathologie und Therapie der Lg. Akademiai Kiado Budapest 1968, 2. Auflage, 182-209.
- 53/ SCHMIDT: Klinik und Chemotherapie der Lg. Zeitschrift für Krebsforschung und Onkologie 78, 1972, 140-161.

- 54/ SCHMIDT: Chemotherapie der Lg. Der Internist 15, 1974, 93-102.
- 55/ STRANDQVIST: Definition der Strahlenempfindlichkeit. In: Acta Radiologica 55, 1944, 43.
- 56/ STRICKSTROCK: Der abdominelle M. Hodgkin. Sonderband der Strahlentherapie 69, 1969, 59-74 und 138.
- 57/ TRÜBESTEIN: Der differenzierte histologische Befund der Lg als Grundlage des Behandlungserfolges. Strahlentherapie 100, 1956, 62-71.
- 58/ TRÜBESTEIN: Zur Behandlung der Lg. Strahlentherapie 99, 1956, 526.
- 59/ VERA, PROSNITZ, FISCHER, KLIGERMAN: Hodgkin's disease treated with radiation therapy: follow up data and the value of laparotomy. Am.J.Roentgenol. 114, 1972, 583.
- 60/ VOORHOVE: La lymphogranulomatose maligne. Resultats obtenus par l'auteur avec la roentgentherapie. Les principes du traitements et leur application. Acta Radiol. 4. 1925, 567.
- 61/ zum WINKEL, BECKER: Le traitement des adenopathies hodgekiniennes par les électrons de 6 a 15 MeV (symposium). (Die Behandlung der Lg mit schnellen Elektronen zw. 6-15 MeV). Nouv.revue Francaise hématologie 6, 1966, 164.
- 62/ ZOLLINGER und RÜTTNER: Heutiger Stand der Therapie und Prognose der Lg. Radiol.cl. 33, 1964, 273.

Lebenslauf:

Am 19.05.49 wurde ich als 1. Kind des Apothekers Dang Ngoc Ai und seiner Ehefrau Pham Thi Ngoc Khanh in Hanoi (Nordvietnam) geboren.

Ich besuchte 12 Jahre lang das französische Gymnasium Lycee Jean-Jacques-Rousseau in Saigon, wo ich im April 67 das Baccalaureat Français de l'enseignement secondaire (französisches Abitur) ablegte.

Oktober 67 kam ich nach Deutschland und beschäftigte mich mit dem Erlernen der deutschen Sprache. Im WS 68/69 fing ich mit dem Medizinstudium an der Universität Freiburg an. 1969 legte ich das Vorphysikum und 1971 das Physikum an der Albert-Ludwig Universität Freiburg ab. Im SS 72 setzte ich mein Medizinstudium an der Universität München fort. Im Herbst 74 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab.

